



NHG-Behandelrichtlijn Fenomeen van Raynaud

Auteur(s):
Z. Damen, M. Bouma

Versie 1.0, januari 2019

© Nederlands Huisartsen Genootschap



Kernboodschappen

- Stel de diagnose primair fenomeen van Raynaud alleen als er geen aanwijzingen zijn voor een specifieke oorzaak. Bij een specifieke oorzaak is er sprake van het secundaire fenomeen van Raynaud.
- Het beleid bij primair fenomeen van Raynaud is in eerste instantie niet-medicamenteus en bestaat in dat geval uit maatregelen om daling van de lichaamstemperatuur te voorkomen.
- Wanneer bij patiënten met ernstige klachten niet-medicamenteuze adviezen onvoldoende effectief zijn: overweeg dan een proefbehandeling met nifedipine.
- De effectiviteit van andere vaatverwijdende geneesmiddelen is niet is aangetoond. Het voorschrijven hiervan raden we af.



Inleiding

Scope

- Richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met het primaire fenomeen van Raynaud
- Achtergronden van het secundaire fenomeen van Raynaud
- Beleid bij het secundaire fenomeen van Raynaud wanneer dit is veroorzaakt door geneesmiddelengebruik

Buiten de scope

Het beleid bij secundair fenomeen van Raynaud bij andere oorzaken dan geneesmiddelengebruik.

Achtergronden

Begrippen

Fenomeen van Raynaud

Aanvalsgewijs optredende verkleuring van de vingers en tenen, die meestal in drie fasen (wit-paars-rood) verloopt bij blootstelling aan kou of soms stress.

Primair fenomeen van Raynaud

Fenomeen van Raynaud zonder aanwijzingen voor een specifieke oorzaak (idiopathische vorm).

Secundair fenomeen van Raynaud

Fenomeen van Raynaud met een specifieke oorzaak.

Epidemiologie

- De incidentie en prevalentie van het fenomeen van Raynaud in de huisartsenpraktijk zijn niet bekend. Een ICPC-code voor het fenomeen van Raynaud ontbreekt.
- De prevalentie in de bevolking is naar schatting 5%; het is niet bekend in welk percentage van de gevallen het om de primaire dan wel secundaire vorm gaat.
- De klachten kunnen op elke leeftijd beginnen, maar de incidentie is het hoogst vanaf de puberteit tot het 30^e levensjaar.
- De belangrijkste risicofactoren zijn: een voorgeschiedenis van migraine en een positieve familieanamnese. Het fenomeen van Raynaud komt iets vaker voor bij vrouwen en bij rokers (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 1 Epidemiologie

Klinisch beeld

- Kenmerkend voor het fenomeen van Raynaud zijn witte, gevoelloze, 'dode' vingers en/of tenen, gevolgd door een paarse verkleuring, en ten slotte bij het opwarmen, een rode verkleuring.
- Het fenomeen van Raynaud gaat gepaard met een pijnlijk tintelend, prikkend, gloeiend gevoel in de aangedane vingers en/of tenen.
- Het primaire fenomeen van Raynaud treedt meestal symmetrisch op; de verkleuring is scherp begrensd en de verschijnselen zijn volledig reversibel.
- Bij het secundaire fenomeen van Raynaud zijn de verschijnselen vaker asymmetrisch en is de pijn vaak heviger. Bij deze vorm kan ernstige ischemie van de vingers en tenen optreden, wat kan resulteren in restschade, zoals ulcera, gangreen en littekens.



Etiologie

- Bij het fenomeen van Raynaud is er sprake van vasospasme van de arteriën in de vingers en tenen.
- Bij het primaire fenomeen is de oorzaak van het vasospasme niet bekend. Een aanleiding voor een aanval van vasospasme kan blootstelling aan kou of (minder vaak) stress zijn.
- Er zijn verschillende oorzaken van het secundaire fenomeen van Raynaud bekend (zie Details). Het kan gaan om:
 - systemische auto-immuunaandoeningen (zie Details)
 - hematologische aandoeningen die gepaard gaan met hyperviscositeit van het bloed
 - anatomische aandoeningen die gepaard gaan met verminderde doorbloeding van de arm, met vasospasme tot gevolg
 - hypothyreoïdie
 - geneesmiddelen (zie Details)
 - werkgerelateerde aandoeningen (zie Details) (zie ook [tabel 1](#))

Zie ook: Detail nr. 2 Etiologie

Prognose/natuurlijk beloop

Primair fenomeen van Raynaud

- Het aantal aanvallen en de intensiteit van de aanvallen nemen vaak af met het ouder worden.
- Bij naar schatting maximaal 1 op de 3 patiënten verdwijnen de klachten in de loop van de jaren.
- Bij naar schatting 10% van de patiënten openbaart zich in de loop van de tijd alsnog een onderliggende aandoening, meestal sclerodermie.

Secundair fenomeen van Raynaud

Het beloop bij het secundaire fenomeen van Raynaud is afhankelijk van de oorzaak (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 3 Secundair fenomeen van Raynaud

Richtlijnen diagnostiek

Anamnese

- Vraag naar:
 - lokalisatie (vingers, tenen, uitgebreidheid, symmetrie van de klachten)
 - omstandigheden (omgevingstemperatuur, wind, stress) en beloop van een aanval (kleur vingers/ tenen, pijnklachten, tintelingen, tijdsduur)
 - frequentie van de aanvallen en beloop van de klachten in de tijd
 - restverschijnselen na de aanval (zoals ulcera)
 - eventueel bijkomende klachten die kunnen wijzen op een specifieke oorzaak
 - roken
 - invloed van de klachten op dagelijkse activiteiten
- Vraag daarnaast naar:
 - het gebruik van geneesmiddelen, en een eventuele relatie met de klachten. Dit is vooral relevant bij het gebruik van cytostatica zoals bleomycine en cisplatine, bètablokkers, interferonen, SSRI's, dopamineagonisten, sympathicomimetica, ciclosporine en clonidine
 - het voorkomen van systemische auto-immuunaandoeningen bij eerstegraads familieleden (zie Details)
 - de relatie met werk, bijvoorbeeld blootstelling aan hand-armtrillingen, polyvinylchloride (pvc) of kou

Zie ook: Detail nr. 4 Anamnese

Lichamelijk onderzoek

- Inspecteer de vingers en/of tenen en let op:
 - kleur
 - capillary refill
 - of er restverschijnselen zijn, zoals ulcera, necrose of littekens
- Verricht verder lichamelijk onderzoek op indicatie, bijvoorbeeld bij aanwijzingen voor het secundaire fenomeen van Raynaud

Aanvullend onderzoek

- Aanvullend onderzoek is niet geïndiceerd bij het primaire fenomeen van Raynaud. Overweeg alleen bij een vermoeden van het secundaire fenomeen van Raynaud gericht (bloed)onderzoek.
- Laat geen antinucleaire antistoffen bepalen, maar verwijst bij een vermoeden van een systemische auto-immuunziekte (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 5 Aanvullend onderzoek

Differentiaaldiagnose

Overweeg de volgende aandoeningen in de differentiaaldiagnose:

- arteriële embolie:
 - beperkt tot 1 vinger
 - constante, irreversibele klachten
 - necrose
 - ulcera
 - pijn staat op de voorgrond
- perniones (zie [NHG-Behandelrichtlijn Perniones \(wintertenen, winterhanden\)](#)):
 - een of meerdere roodblauwe en/of paarsblauwe, soms licht gezwollen plekken op tenen of vingers met jeuk, een branderig gevoel of pijn
 - meestal op de strekzijde van de proximale falanx van vingers en tenen
 - enkele uren tot 1 dag na blootstelling aan kou
- acrocyanose (onschuldige blauwe verkleuring van de acra door kou)
- posttraumatische dystrofie, indien persisterende pijn en vasomotorische veranderingen na een verwonding op de voorgrond staan

Evaluatie

- Stel de diagnose fenomeen van Raynaud bij aanvalsgewijze verkleuring van de vingers en/of tenen die meestal in 3 fasen (wit-paars-rood) verloopt.
- Maak onderscheid tussen de primaire en de secundaire vorm (zie [tabel 1](#)).
- Van het primaire fenomeen is alleen sprake als er geen aanwijzingen zijn voor het secundaire fenomeen.
- Bepaal de hinder die de patiënt ervaart aan de hand van de aanvalsfrequentie, duur van de aanval(len) en de invloed van de aanvallen op de dagelijkse activiteiten.

Tabel 1. Onderscheid primair en secundair fenomeen van Raynaud

	Primair	Secundair
Eerste verschijnselen	Meestal vanaf de puberteit tot het 30 ^e levensjaar	Afhankelijk van de oorzaak
Ernst klachten	Reversibel, relatief mild	Hevig, zeer pijnlijk
Lokalisatie/verdeling	Min of meer symmetrisch	Asymmetrisch
Restverschijnselen	Geen	Ulcera, necrose of littekens
Relatie met geneesmiddelen als oorzaak van het secundaire fenomeen van Raynaud	Nee	Ja, bijvoorbeeld met bètablokkers of cytostatica
Relatie met bekende oorzaken van het secundaire fenomeen van Raynaud	Nee	Ja, bijvoorbeeld bij: <ul style="list-style-type: none"> • systemische auto-immuunaandoeningen, zoals sclerodermie • hematologische aandoeningen die gepaard gaan met hyperviscositeit van het bloed • anatomische aandoeningen die gepaard gaan met verminderde doorbloeding van de arm met vasospasme tot gevolg • endocriene aandoeningen, zoals hypothyreoïdie • werkgerelateerde aandoeningen, zoals hand-armvibratiesyndroom
Positieve familieanamnese (eerstegraads) voor systemische auto-immuunaandoeningen	Nee	Ja





Richtlijnen beleid

- Hier bespreken we:
 - het beleid bij het primaire fenomeen van Raynaud
 - het beleid bij het secundaire fenomeen van Raynaud, veroorzaakt door geneesmiddelen
- Het beleid bij andere vormen van het secundaire fenomeen van Raynaud valt buiten de scope van deze behandelrichtlijn.

Voorlichting

Leg uit dat:

- de klachten het gevolg zijn van het samentrekken en daarna weer ontspannen van bloedvaten
- een aanval meestal ontstaat onder invloed van kou of, soms, stress. Kou is hierbij een relatief begrip; ook bij betrekkelijk hoge buitentemperaturen (bijvoorbeeld 15 °C) kunnen aanvallen optreden
- roken een negatieve invloed heeft op de klachten
- de klachten bij het primaire fenomeen hinderlijk kunnen zijn, maar geen kwaad kunnen

Niet-medicamenteuze behandeling

Overweeg de volgende adviezen om uitlokkende factoren te vermijden. De effectiviteit van deze adviezen op het primaire fenomeen is niet aangetoond (zie Details).

- Houd het hele lichaam warm
- Draag, ook bij relatief hoge buitentemperaturen, handschoenen, warme sokken en schoenen (eventueel ook binnenshuis; buiten en/of in de winter eventueel aangevuld met verwarmbare of voorverwarmde handschoenen en sokken)
- Stop met roken (zie [NHG-Behandelrichtlijn Stoppen met roken](#))
- Beweeg regelmatig

Zie ook: Detail nr. 6 Niet-medicamenteuze behandeling

Patiëntenvereniging

Verwijs voor meer ondersteuning, informatie en lotgenotencontact naar de patiëntenvereniging [Harteraad](#).

Thuisarts

Verwijs naar de informatie over het fenomeen van Raynaud op [Thuisarts.nl](#), die is gebaseerd op deze NHG-Behandelrichtlijn.

Medicamenteuze behandeling

Primair fenomeen van Raynaud

- Heroverweeg bij patiënten bij wie niet-medicamenteuze adviezen onvoldoende effectief zijn nogmaals de mogelijkheid dat de patiënt het secundaire fenomeen van Raynaud heeft (zie [Evaluatie](#)).
- Bespreek bij ongewijzigde diagnose bij patiënten met ernstige klachten, bij wie niet-medicamenteuze adviezen onvoldoende effectief zijn, een proefbehandeling met nifedipine (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 7 Primair fenomeen van Raynaud

Nifedipine

- Maak een afweging tussen enerzijds het te verwachten effect (zie [tabel 2](#)) en de te verwachten bijwerkingen (zie [tabel 2](#)) en anderzijds de hinder die de patiënt ervaart.
- Bespreek dat de patiënt de keuze heeft tussen dagelijks of intermitterend gebruik, als profylaxe bij een activiteit waarbij de patiënt een aanval verwacht te krijgen.
- De effectiviteit van intermitterend gebruik is niet onderzocht en bevelen we aan op basis van beperkte ervaring van experts (zie Details).
- Kies 1 van de beschikbare vormen van nifedipine (zie [tabel 3a](#) en [tabel 3b](#)). Er zijn verschillen in doseerfrequentie, tijdsduur tot effect intreedt en bijwerkingen.
- Evalueer elke 2 weken effectiviteit en bijwerkingen. Verhoog de dosering in stapjes, op geleide van het effect (zie [tabel 3a](#) en [tabel 3b](#)).
- Stop bij onvoldoende effect en/of onacceptabele bijwerkingen.
- Bij voldoende effect en acceptabele bijwerkingen bij dagelijks gebruik: stop het gebruik aan het eind van het koude seizoen en hervat het gebruik zo nodig in het volgende koude seizoen, of overweeg alsnog intermitterend profylactisch gebruik tijdens koud weer of bij buitenactiviteiten (zie Details).

Zie ook: Detail nr. 8 Nifedipine

Andere middelen

- Het voorschrijven van andere calciumantagonisten (anders dan nifedipine) bevelen we niet aan, omdat deze niet geregistreerd zijn voor de behandeling van het fenomeen van Raynaud en de effectiviteit niet is aangetoond of onderzocht.
- Ook het voorschrijven van andere vasodilaterende geneesmiddelen bevelen we niet aan, omdat de effectiviteit daarvan niet is aangetoond (zie Details).

Tabel 2. Behandeling primair fenomeen van Raynaud met nifedipine

Effect	<ul style="list-style-type: none"> Gemiddeld ongeveer 2 aanvallen per week minder dan met placebo, bij patiënten met minimaal 2 aanvallen per dag Waarschijnlijk geen invloed op ernst van de aanvallen
Bijwerkingen	<ul style="list-style-type: none"> Hoofdpijn, (perifeer) oedeem, vasodilatatie, obstipatie en onwel voelen (globaal treden deze bijwerkingen op bij 1-10% van de patiënten) Kortwerkend nifedipine (voor intermitterend gebruik) veroorzaakt mogelijk meer bijwerkingen dan nifedipine met vertraagde afgifte (de bloeddruk kan na inname van kortwerkend nifedipine fors dalen)
Contra-indicaties	<ul style="list-style-type: none"> Algemeen: ernstige hypotensie, ernstige gastro-intestinale obstructie, 1e trimester en tijdens laatste weken van de zwangerschap Kortwerkende toedieningsvorm: hypertensie en angina pectoris, vanwege verhoogd risico op cardiale mortaliteit
Aandachtspunten	<ul style="list-style-type: none"> Geen gegevens bekend over gebruik op langere termijn Voorzichtigheid is geboden bij (dreigende) ischemie vingers/tenen, sick-sinussyndroom, aortastenose Kan klachten van onder andere refluxziekte en psoriasis verergeren

Tabel 3a. Proefbehandeling met nifedipine voor intermitterend profylactisch gebruik*

	Startdosis	Vervolg (zo lang als nodig is bij deze episode van profylaxe)	Bij onvoldoende effect na 2 weken
Capsule (zonder vertraagde afgifte, mogelijk meer bijwerkingen)	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg, innemen 2 uur voordat het effect gewenst is. T-max: 0,5-2 uur Halfwaardetijd: 2-4 uur 	3 dd 5 mg	Verhoog naar maximaal 3 dd 10 mg
Tablet 'retard' (zonder vertraagde afgifte)	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg, innemen 4 uur voordat het effect gewenst is T-max: 1,6-4,2 uur Halfwaardetijd: 611 uur 	Daarna: 2 dd 10 mg (bij voorkeur met een interval van 12 uur)	Verhoog in stapjes van 10 mg per dosis naar maximaal 2 dd 40 mg
<p>* De terminologie 'retard' is verwarrend. Tabletten met alleen de aanduiding retard zijn geen 'echte' tabletten met gereguleerde afgifte. De tabletten krijgen van de fabrikant de toevoeging retard, omdat nifedipine vanuit een tablet langzamer oplost dan vanuit een capsule. Tabletten met een 'echte' gereguleerde afgifte hebben de aanduiding nifedipine 'tablet met gereguleerde afgifte "retard"' (mga of OROS), waarbij OROS staat voor oraal osmotisch afgiftesysteem.</p>			

Tabel 3b. Proefbehandeling met nifedipine voor dagelijks gebruik*

	Startdosis	Bij onvoldoende effect na 2 weken
Tablet 'retard' (zonder vertraagde afgifte)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 dd 10 mg • Halfwaardetijd: 6-11 uur 	Verhoog in stapjes van 10 mg per dosis naar maximaal 2 dd 40 mg
Tablet 'retard' met vertraagde afgifte (mga of OROS)	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dd 30 mg • Continue afgifte gedurende 16-18 uur 	1 dd 60 mg

* De terminologie 'retard' is verwarrend. Tabletten met alleen de aanduiding retard zijn geen 'echte' tabletten met geregleerde afgifte. De tabletten krijgen van de fabrikant de toevoeging retard, omdat nifedipine vanuit een tablet langzamer oplost dan vanuit een capsule. Tabletten met een 'echte' geregleerde afgifte hebben de aanduiding nifedipine 'tablet met geregleerde afgifte "retard"' (mga of OROS), waarbij OROS staat voor oraal osmotisch afgiftesysteem.

Zie ook: Detail nr. 9 Andere middelen

Secundair fenomeen van Raynaud door geneesmiddelen

Ga na of het mogelijk is het veroorzakende geneesmiddel te stoppen of te vervangen. Bespreek bijvoorbeeld de mogelijkheid om een bètablokker voor hypertensie te vervangen door een calciumantagonist (bij voorkeur nifedipine) of een RAS-remmer (zie [NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement \(CVRM\)](#)).

Controles

Periodieke controles zijn alleen noodzakelijk bij medicamenteuze behandeling (zie [Medicamenteuze behandeling](#)).

Consultatie en verwijzing

Naar de kinderarts

Verwijs voor diagnostiek en behandeling:

- alle kinderen < 12 jaar met het fenomeen van Raynaud
- jongeren (12-18 jaar) met het primaire fenomeen van Raynaud bij wie niet-medicamenteuze maatregelen onvoldoende effectief zijn
- alle jongeren met (vermoedelijk/mogelijk) het secundaire fenomeen van Raynaud



Naar de reumatoloog

Verwijs voor diagnostiek en behandeling naar de reumatoloog volwassenen (zie Details) met:

- een vermoeden van het secundaire fenomeen van Raynaud, tenzij:
 - de oorzaak een geneesmiddel is dat veilig is te staken of te vervangen (verwijs afhankelijk van de vermoedelijke oorzaak naar de meest relevante medisch specialist)
 - de oorzaak behandelbaar is (zodat geen diagnostiek of behandeling in de 2^e lijn nodig is)
- ernstige, aanhoudende klachten van het primaire fenomeen van Raynaud ondanks behandeling met nifedipine:
 - om een secundaire vorm uit te sluiten
 - wanneer de patiënt in aanmerking wil komen voor een tweedelijnsbehandeling, zoals intraveneus prostaglandine of een chirurgische interventie, zoals sympathectomie (hoewel de effectiviteit van deze behandelingen niet goed is aangetoond) (zie Details)

Zie ook: Detail nr. 10 Naar de reumatoloog

Detail nr. 1 Epidemiologie

Epidemiologie

De incidentie en prevalentie van het fenomeen van Raynaud in de huisartsenpraktijk zijn niet bekend, aangezien er geen ICPC voor bestaat. Het fenomeen van Raynaud wordt meestal gecodeerd als ICPC K92 (andere ziekten perifere arteriën). De incidentie en prevalentie daarvan waren in 2015 respectievelijk 2,6 en 20,5 per 1000 patiëntjaren. In 2014 hadden 0,3 per 1000 patiëntencontacten betrekking op deze ICPC. Deze cijfers zijn afkomstig van de NIVEL zorgregistraties, geraadpleegd in november 2016. [1](#)

In een systematisch literatuuronderzoek (AMSTAR 7/11) worden 33 observationele onderzoeken (n = 33.733) besproken over de epidemiologie van en risicofactoren voor het primaire fenomeen van Raynaud. De meeste onderzoeken werden uitgevoerd in Europa en de Verenigde Staten, waarbij alleen volwassen patiënten werden ingesloten. Driekwart van de onderzoeken vond plaats in de open bevolking. De gemiddelde prevalentie werd berekend op basis van 6 dwarsdoorsnedeonderzoeken (n = 20.773) waarin een goede definitie van het primaire fenomeen van Raynaud werd gehanteerd en bedroeg 4,85% (95%-BI 2,08 tot 8,71). Bij vrouwen was de prevalentie hoger dan bij mannen (respectievelijk 5,74% en 4,12%). De best onderzochte risicofactor was het vrouwelijk geslacht. Gemiddeld werd in 18 onderzoeken (n = 23.197) een oddsratio (OR) voor het vrouwelijk geslacht gevonden van 1,65 (95%-BI 1,42 tot 1,91). Andere risicofactoren waren een positieve familieanamnese voor het fenomeen van Raynaud (OR 16,6; 95%-BI 7,44 tot 36,8; 2 onderzoeken; n = 421), migraine (OR 4,02; 95%-BI 2,62 tot 6,17; 6 onderzoeken; n = 2595), roken (OR 1,27; 95%-BI 1,06 tot 1,53; 9 onderzoeken; n = 8501) en de aanwezigheid van een hart- en vaatziekte (OR 1,69; 95%-BI 1,22 tot 2,34; 1 onderzoek; n = 3442). [2](#) Mogelijk hangt het verband tussen het fenomeen van Raynaud en hart- en vaatziekten samen met het gebruik van geneesmiddelen die raynaudklachten kunnen veroorzaken (zie ook [Etiologie](#)). De klachten kunnen op elke leeftijd beginnen, maar de incidentie van het primaire fenomeen van Raynaud is het hoogst in de periode vanaf de puberteit tot het 30e levensjaar. [3](#)

Detail nr. 2 Etiologie

Etiologie secundaire fenomeen van Raynaud

Oorzaken van het secundaire fenomeen van Raynaud kunnen zijn:

- systemische auto-immuunaandoeningen, zoals sclerodermie, SLE, syndroom van Sjögren, reumatoïde artritis en vaatontstekingen (zoals ziekte van Buerger of polyarteriitis nodosa) (zie ook onderstaand detail Fenomeen van Raynaud bij systemische auto-immuunaandoeningen)
- geneesmiddelen (zie onderstaand detail Geneesmiddelen die het fenomeen van Raynaud kunnen veroorzaken)
- hematologische aandoeningen die gepaard gaan met hyperviscositeit van het bloed (zoals polycytemie, monoklonale gammopathieën, paraproteïnemieën)
- anatomische aandoeningen die gepaard gaan met verminderde doorbloeding van de arm met vasospasme tot gevolg (thoracic-outletsyndroom)
- endocriene aandoeningen (hypothyreoïdie)
- werkgerelateerde aandoeningen (hand-armvibratiesyndroom, dat door overmatige blootstelling aan hand-armtrillingen wordt veroorzaakt, of endotheelschade door blootstelling aan polyvinylchloride (pvc) in plastics) (zie onderstaand detail Arbeidsgerelateerde oorzaken)

De genoemde oorzaken zijn ontleend aan een Britse richtlijn over het fenomeen van Raynaud. [3](#)

Fenomeen van Raynaud bij systemische auto-immuunaandoeningen

Het fenomeen van Raynaud is meestal het eerste symptoom van sclerodermie. Ongeveer een derde van de patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) heeft bij eerste presentatie het fenomeen van Raynaud. De helft tot driekwart van de patiënten heeft daarbij ook last van malaise, gewrichtsklachten en huiduitslag, zoals vlinderexantheem. In het klachtenpatroon van het syndroom van Sjögren, reumatoïde artritis en vasculitiden staat het fenomeen van Raynaud minder op de voorgrond. [4](#)

Geneesmiddelen die het fenomeen van Raynaud kunnen veroorzaken

In een systematisch literatuuronderzoek worden 131 artikelen besproken over de relatie tussen het fenomeen van Raynaud en het gebruik van geneesmiddelen. De opzet van de artikelen varieerde van casuïstiekbespreking tot RCT's. [5](#) Hieronder worden de bevindingen uit dit onderzoek per geneesmiddelengroep besproken.

Cytostatica

De sterkste relatie werd gevonden voor de cytostatica bleomycine en cisplatine. Cytostatica kunnen het fenomeen van Raynaud veroorzaken of verergeren doordat zij endotheelschade

veroorzaken en neurotoxisch zijn. Uit een meta-analyse van 24 onderzoeken met patiënten die cisplatine, vaak in combinatie met bleomycine en vinca-alkaloïden, gebruikten (n = 2479), blijkt het risico op het ontwikkelen van het fenomeen van Raynaud 24% (95%-BI 17,5 tot 31,3) te zijn. In een cohortonderzoek met patiënten met testiscarcinoom (n = 739) was de prevalentie van het fenomeen van Raynaud bij patiënten die behandeld werden met chemotherapie bestaand uit bleomycine, cisplatine en etoposide 20,7% en bij patiënten die een andere behandeling kregen 1,7% (p < 0,001). In twee andere cohortonderzoeken met patiënten met testiscarcinoom (n = 90 en 1409) werd een prevalentie gevonden van respectievelijk 37% en 39%. Uit deze cohortonderzoeken blijkt dat het risico op het fenomeen van Raynaud en ook het risico op een langdurig beloop afhankelijk is van de cumulatieve dosis bleomycine. Bij maximaal een op de drie patiënten zijn de klachten na 10 jaar nog niet over. [5](#)

Bètablokkers


Bètablokkers kunnen het fenomeen van Raynaud veroorzaken doordat zij vasoconstrictieve eigenschappen hebben. De auteurs van het systematisch literatuuronderzoek bespreken resultaten van het Framingham-hartonderzoek waaruit blijkt dat bètablokkers met 34% de meest voorkomende oorzaak zijn van het secundaire fenomeen van Raynaud. Uit een meta-analyse van voornamelijk observationele onderzoeken (n = 1012) blijkt een risico van 14,2%. [5](#) Een netwerkmeta-analyse van 38 prospectieve RCT's (n = 57.026) naar het optreden van perifere vasoconstrictie, met name Raynaud, bij het gebruik van bètablokkers liet een veel lager risico zien van 7%, versus een risico van 4,6% van placebogebruikers (p < 0,001). De lagere prevalentie is volgens de auteurs te verklaren door verschillen in de methode van de ingesloten onderzoeken. Bijwerkingen in de onderzoeken van de eerstgenoemde meta-analyse werden bijvoorbeeld vaker verzameld door middel van vragenlijsten, terwijl dat in de onderzoeken uit de netwerkmeta-analyse vaker gebeurde op basis van spontane meldingen van de patiënt. Daarnaast was in veel van de onderzoeken uit de netwerkmeta-analyse de diagnose het fenomeen van Raynaud een exclusiecriteria. Het risico op het fenomeen van Raynaud was zowel bij niet-selectieve bètablokkers, zoals propranolol en sotalol, als bij bèta-1-selectieve bètablokkers, zoals atenolol en metoprolol, significant verhoogd (respectievelijk OR 2,53; 95%-BI 1,39 tot 4,61 en OR 1,67; 95%-BI 1,29 tot 2,17), maar niet bij bèta-1-selectieve bètablokkers met intrinsieke sympaticomimetische activiteit (ISA), zoals acebutolol (OR 1,24; 95%-BI 0,70 tot 2,19). [5](#) [6](#) De betrouwbaarheidsintervallen overlappen elkaar voor een groot deel, waardoor de klinische relevantie van het verschil ter discussie staat. De meta-analyses geven geen informatie over de ernst en reversibiliteit van de klachten.

Interferonen

Het is niet duidelijk hoe interferonen het fenomeen van Raynaud veroorzaken. Uit een meta-analyse van 6 onderzoeken (n = 183) blijkt dat het risico op het fenomeen van Raynaud bij gebruikers van interferonen gemiddeld 13,6% is (95%-BI 2,6 tot 31,3%). De ernst van de klachten varieert sterk van mild en voorbijgaand tot necrose. Van 15 patiënten is het beloop gevolgd: bij de helft gingen de klachten over na het staken van de behandeling met interferonen; de overige patiënten hadden aanvullende behandeling nodig (deze wordt niet nader gespecificeerd) en in totaal was amputatie noodzakelijk bij 6 vingers. [5](#)

Overige geneesmiddelen

In een systematisch literatuuronderzoek werd ook een relatie gevonden tussen het fenomeen van



Raynaud en SSRI's, psychostimulantia (ADHD-medicatie), ciclosporine, clonidine, ergotamine-achtige stoffen, dopamineagonisten (bromocriptine) en sympaticomimetica (epinefrine). Deze geneesmiddelen kunnen het fenomeen van Raynaud veroorzaken doordat zij vasoconstrictie veroorzaken. [5](#) In een publicatie van het Bijwerkingencentrum Lareb wordt aandacht besteed aan een mogelijke relatie tussen dexamfetamine en het fenomeen van Raynaud. [7](#) Een aangetoonde relatie wil overigens niet automatisch zeggen dat er een causaal verband is.

Conclusie

Vooraf bij het gebruik van cytostatica, zoals bleomycine en vincristine, bètablokkers en interferonen is het risico op het secundaire fenomeen van Raynaud verhoogd.

Arbeidsgerelateerde oorzaken

Het hand-armvibratiesyndroom houdt in dat door overmatige blootstelling aan hand-armtrillingen door stotend of trillend handgereedschap het fenomeen van Raynaud kan ontstaan, vaak in combinatie met perifere sensorische neuropathie en degeneratieve verandering in de hand en arm. [8](#) In een meta-analyse van 41 onderzoeken met observationele opzet was de gemiddelde prevalentie bij patiënten die bloot werden gesteld aan hand-armtrillingen 22% (range 0 tot 53%). In de kwalitatief betere onderzoeken was het risico op het fenomeen van Raynaud bij deze patiënten bijna 7 keer groter dan bij patiënten die niet aan hand-armtrillingen worden blootgesteld (OR 6,85; 95%-BI 4,17 tot 11,25). Een verband tussen het risico op het fenomeen van Raynaud en de mate van blootstelling aan hand-armtrillingen kon niet worden aangetoond in deze meta-analyse. [9](#) Ook blootstelling aan polyvinylchloride (pvc) wordt genoemd als oorzaak. [3](#)

Detail nr. 3 Secundair fenomeen van Raynaud

Prognose

In een Britse richtlijn over het fenomeen van Raynaud wordt op basis van 3 observationele onderzoeken een remissiekans van 3 tot 33% binnen 7 tot 14 jaar na het ontstaan van de klachten genoemd. In deze onderzoeken werd bij patiënten met het primaire fenomeen (n = 450) het beloop gedurende een periode van 5 tot 14 jaar vervolgd. [3](#) [10](#) [11](#) [12](#) Daarnaast wordt op basis van een meta-analyse van 10 onderzoeken (n = 639) naar de prognose van het primaire fenomeen geconcludeerd dat zich bij 13% van de patiënten met het primaire fenomeen een onderliggende aandoening ontwikkelt die geassocieerd is met het secundaire fenomeen van Raynaud, waarvan 65% sclerodermie, 10% *mixed connective-tissue disease*, 7% syndroom van Sjögren, 5% SLE en 6% reumatoïde artritis. [3](#) [13](#) Bij 17% van de patiënten met het secundaire fenomeen bij wie sclerodermie de oorzaak is, treedt ulceratie, gangreen of littekenvorming op. [3](#) [14](#)

Detail nr. 4 Anamnese

Erfelijkheid systemische auto-immuunaandoeningen

In diverse cohorten is bij familieleden van sclerodermiepatiënten een risico op sclerodermie gevonden van 1,6%, terwijl dit risico in de populatie 0,026% was. Het risico op sclerodermie was bij eerstegraads familieleden van een sclerodermiepatiënt meer dan 10 keer verhoogd. [15](#)
In een bevolkingsonderzoek met 23.658.577 mensen, van wie 18.283 patiënten met SLE, blijkt dat een patiënt met een eerstegraads familielid met SLE zelf 44% kans heeft om SLE te krijgen. [16](#)



Detail nr. 5 Aanvullend onderzoek

Diagnostiek

Antinucleaire antistoffen zijn vaak positief bij patiënten met auto-immuunziekten, zoals SLE en sclerodermie (beide 90%), maar een negatieve uitslag sluit een auto-immuunaandoening niet uit. Een positieve uitslag komt voor bij 10% van de gezonde donoren, dus ook een positieve uitslag heeft maar beperkte waarde. Al met al wordt aanbevolen om alleen antinucleaire antistoffen te bepalen bij een klinisch vermoeden van een auto-immuunaandoening. [17](#) Aangezien dan zowel bij een positieve als negatieve uitslag meer onderzoek noodzakelijk is, wordt in deze richtlijn aanbevolen om de patiënt te verwijzen zonder voorafgaand bloedonderzoek. Deze aanbeveling is afgestemd met de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.



Detail nr. 6 Niet-medicamenteuze behandeling

Niet-medicamenteuze adviezen

De adviezen zijn overgenomen uit de Britse richtlijn Raynaud's phenomenon en gebaseerd op *expert opinion*. Experts benadrukken het belang om het advies niet alleen te richten op het warm houden van handen en voeten, maar op het hele lichaam. Het dalen van de kerntemperatuur lokt waarschijnlijk net zo goed aanvallen van het fenomeen van Raynaud uit als het dalen van de temperatuur in de vingers en tenen. [3](#) Het verwerken van zilverdraad in handschoenen en sokken zou helpen om warmte vast te houden. In Nederland worden deze door reumatologen en kinderartsen regelmatig geadviseerd bij het primaire fenomeen van Raynaud.

Detail nr. 7 Primair fenomeen van Raynaud

Calciumantagonisten

Beschrijving onderzoeken

In een Cochrane-review (AMSTAR 10/11) bespreken Ennis et al. 7 RCT's (n = 296) waarin behandeling van patiënten met het primaire fenomeen van Raynaud met calciumantagonisten wordt vergeleken met placebo. [18](#) In 4 van deze RCT's (n = 206, waarvan 158 in 1 RCT) werd het effect van nifedipine onderzocht, in de overige 3 (n = 88) nicardipine. Twee RCT's met nifedipine en alle drie de RCT's met nicardipine hanteerden een *cross-over design*, de andere twee RCT's met nifedipine, waaronder het grootste onderzoek, hadden een *parallel design*. In het grootste onderzoek was een inclusie criterium dat de patiënten minimaal twee aanvallen per dag in het koude seizoen moesten hebben. De overige, kleine onderzoeken hanteerden minder strenge inclusiecriteria. Het gemiddelde aantal aanvallen wordt in de Cochrane-review niet gerapporteerd. De behandelduur bedroeg in het grootste onderzoek 12 tot 13 maanden, in de andere RCT's was dit meestal 2 weken. Er werden geen onderzoeken met andere calciumantagonisten van voldoende kwaliteit gevonden.

Gebruikte uitkomstmaten

De frequentie, duur en ernst van de aanvallen, het patiëntoordeel en bijwerkingen.

Kwaliteit van het bewijs

De auteurs van de Cochrane-review beoordelen de kwaliteit van het bewijs als matig. Beperkingen zijn een risico op bias doordat de methode voor blinding en allocatie meestal niet voldoende werd beschreven, heterogeniteit in onderzoeksopzetten, bijvoorbeeld door gebruik van verschillende definities voor het primaire fenomeen van Raynaud, en verschillende doseringen calciumantagonisten. Er is sprake van onnauwkeurigheid van de resultaten door kleine patiëntenaantallen per RCT en indirect bewijs, omdat de meerderheid behandeld werd in de tweede lijn. Dit geeft een risico op selectiebias. Voor de uitkomstmaat patiëntoordeel wordt de kwaliteit van het bewijs als laag beoordeeld, aangezien er naast bovenstaande algemene beperkingen op deze uitkomstmaat selectief werd gerapporteerd en de gebruikte meetmethodes niet onderling met elkaar te vergelijken waren. De meerderheid van de onderzoeken werd gesponsord door een farmaceutisch bedrijf. Bijwerkingen werden niet systematisch bijgehouden en gerapporteerd (kwaliteit van het bewijs zeer laag). Het was door het kleine aantal onderzoeken niet mogelijk om te beoordelen op publicatiebias.

Effectiviteit

Frequentie van de aanvallen: nifedipine reduceerde het aantal aanvallen per week met gemiddeld 2,33 (95%-BI 0,38 tot 5,11). Er werd geen effect gevonden voor nicardipine (gemiddelde reductie aantal aanvallen per week 1,11; 95%-BI -0,44 tot 2,59).

Duur en ernst van de aanvallen: er werden geen bruikbare gegevens gerapporteerd over deze uitkomstmaten.

Patiëntoordeel: in een onderzoek met nifedipine (n = 158) vond 73% van de nifedipinegebruikers

dat zijn klachten waren verbeterd ten opzichte van 33% van de placebogebruikers ($p < 0,001$). In twee andere onderzoeken met nifedipine ($n = 16$) en de onderzoeken met nicardipine werd geen significant verschil gevonden.

Bijwerkingen

Bijwerkingen kwamen in alle onderzoeken vaker voor bij nifedipine- dan bij placebogebruikers. Als bijwerkingen worden genoemd: hoofdpijn, hypotensie, oedeem, blozen en tachycardie. In het grootste onderzoek hadden 13/77 nifedipine- versus 8/77 placebogebruikers hoofdpijn ($p < 0,01$). Meer kwantitatieve gegevens ontbreken.

Conclusie


Het is aannemelijk dat nifedipine, maar niet nicardipine, in vergelijking met placebo het aantal aanvallen van het primaire fenomeen van Raynaud significant reduceert (kwaliteit van het bewijs matig). Er is onzekerheid over het oordeel van patiënten over nifedipine (kwaliteit van het bewijs laag). Het is aannemelijk dat nifedipinegebruikers vaker bijwerkingen ervaren dan placebogebruikers (kwaliteit van het bewijs zeer laag). De effectiviteit van overige calciumantagonisten is niet bekend.

Overwegingen

- De klinische relevantie van het aangetoonde effect van nifedipine is niet te beoordelen, aangezien gegevens over het absolute aantal aanvallen ontbreken. In het grootste onderzoek, met 158 patiënten, was minimaal 2 aanvallen per dag het inclusie criterium. Uitgaande van deze minimale aanvalsfrequentie lijkt de relevantie van een reductie van 2,33 aanvallen per week beperkt, maar het effect kan bij een individuele patiënt groter (of kleiner) dan het gemiddelde zijn.
- In het grootste onderzoek was de gebruikte dosering nifedipine 30 mg tablet mga per dag en dit werd na een week bij acceptabele bijwerkingen opgebouwd tot 60 mg tablet mga per dag. In de andere onderzoeken met nifedipine werden vergelijkbare doseringen gebruikt van nifedipine zonder vertraagde afgifte.
- Er zijn te weinig gegevens over het oordeel/de tevredenheid van patiënten zelf. In het grootste onderzoek vonden significant meer nifedipine- dan placebogebruikers de klachten verbeterd, maar dit geeft geen informatie over de mate van verbetering, en de balans tussen effect en bijwerkingen. Het is dus niet bekend welk deel van de patiënten dusdanig tevreden is over het gebruik van nifedipine dat ze het gebruik willen voortzetten.
- Informatie uit het Informatorium Medicamentorum: [19](#)
 - meest voorkomende bijwerkingen nifedipine: hoofdpijn, (perifeer) oedeem, vasodilatatie, obstipatie en onwel voelen (1 tot 10% van de patiënten);
 - bij gebruik van de kortwerkende vorm kan plotseling tensiedaling met reflextachycardie optreden;
 - contra-indicatie: eerste trimester en tijdens de laatste weken van de zwangerschap, (dreigende) ischemie vingers/tenen en (bij gebruik van kortwerkend nifedipine) angina pectoris en hypertensie vanwege een verhoogd risico op cardiale mortaliteit.
- Nifedipine is alleen geregistreerd voor gebruik door volwassenen.

Aanbeveling

Bespreek met patiënten met het primaire fenomeen van Raynaud bij wie niet-medicamenteuze



adviezen onvoldoende effectief zijn de mogelijkheid van een proefbehandeling met nifedipine. Weeg het te verwachten effect en bijwerkingen (zie [tabel 1](#)) af tegen de hinder die het primaire fenomeen van Raynaud geeft en de wetenschap dat het geen kwaad kan. Behandeling van kinderen tot 18 jaar met nifedipine door de huisarts wordt niet aanbevolen. Het voorschrijven van andere calciumantagonisten dan nifedipine wordt niet aanbevolen, omdat deze niet geregistreerd zijn voor de behandeling van het fenomeen van Raynaud. Bovendien ontbreken respectievelijk het effect (nicardipine) en gegevens over het effect (overige calciumantagonisten).



Detail nr. 8 Nifedipine

Gebruik nifedipine

Het advies om nifedipine intermitterend te gebruiken, alleen bij koud weer, of anticiperend op buitenactiviteiten berust op consensus en is overgenomen uit de Britse richtlijn Raynaud's fenomenon. [3](#)

Het advies om periodiek een stoppoging te ondernemen is gebaseerd op cijfers over het beloop van het primaire fenomeen van Raynaud.

Detail nr. 9 Andere middelen

Effectiviteit overige orale vasodilatantia

Beschrijving onderzoeken

In een Cochrane-review (AMSTAR 10/11) bespreken Stewart et al. 8 RCT's (n = 290) waarin het effect van overige orale vasodilatantia in vergelijking met placebo bij patiënten met het primaire fenomeen van Raynaud werd onderzocht. [20](#) In 3 cross-over RCT's (n = 45) werd een ACE-remmer (captopril of enalapril) vergeleken met placebo. In 2 onderzoeken werd captopril 3 dd 25 mg gebruikt en in 1 onderzoek enalapril 1 dd 20 mg. In 1 cross-over RCT (n = 41) werd het selectieve alfa-1-blokkerend sympaticomimeticum plus serotonine-antagonist ketanserine (2 dd 40 mg) vergeleken met placebo. In de overige RCT's werden geneesmiddelen onderzocht die in Nederland niet op de markt zijn, zoals prostaglandine analoog beraprost, tromboxaan synthaseremmer dazoxiben en buflomedil. Er werd geen onderzoek gevonden naar het effect van andere geneesmiddelen met een vasodilaterend effect, zoals angiotensine-II-antagonisten, alfareceptor blokkerende geneesmiddelen, nitraten, SSRI's en fosfodiësteraseremmers. De onderzoeken duurden 2 keer 4 tot 6 weken.

Gebruikte uitkomstmaten

De frequentie en duur van de aanvallen, subjectieve beleving van de patiënt, kwaliteit van leven en bijwerkingen, inclusief stoppen.

Kwaliteit van het bewijs

De kwaliteit van de onderzoeken werd door de auteurs van de Cochrane-review beoordeeld met de Jadadscore voor RCT's. Alle onderzoeken hadden een score van 3 uit 5.

Effectiviteit

ACE-remmers: het aantal aanvallen per week nam toe bij gebruikers van ACE-remmers in vergelijking met gebruikers van placebo (effectgrootte 0,79; 95%-BI 0,43 tot 1,16, ten nadele van ACE-remmers). De meerderheid van de patiënten ervaarde dat ook zo (dit werd op uiteenlopende manieren gemeten).


Ketanserine: er was tussen ketanserine- en placebogebruikers geen statistisch significant verschil in aantal aanvallen of duur van de aanvallen.

Bijwerkingen

Gezien het feit dat effectiviteit niet is aangetoond, lijken de bijwerkingen ook niet relevant.

Conclusie

Het is aannemelijk dat ACE-remmers en ketanserine niet effectief zijn bij de behandeling van het primaire fenomeen van Raynaud (kwaliteit van het bewijs matig). De effectiviteit van overige



geneesmiddelen met een vasodilaterend effect, zoals angiotensine-II-antagonisten, alfareceptor blokkerende geneesmiddelen (zoals prazosine), nitraten, SSRI's en fosfodiësteraseremmers, is niet onderzocht.

Aanbeveling

Behandeling van het primaire fenomeen van Raynaud met overige geneesmiddelen met een vasodilaterend effect, zoals angiotensine-II-antagonisten, alfareceptor blokkerende geneesmiddelen (zoals prazosine), nitraten, SSRI's en fosfodiësteraseremmers wordt niet aanbevolen.



Detail nr. 10 Naar de reumatoloog

Verwijscriteria

De verwijscriteria zijn overgenomen uit de Britse richtlijn Raynaud's phenomenon en afgestemd met de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) en de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). De criteria zijn voornamelijk gebaseerd op expert opinion en het gegeven dat huisartsen beperkte ervaring hebben met de behandeling van de beschreven patiëntengroepen. [3](#)

Behandelmogelijkheden in de tweede lijn

De effectiviteit van de genoemde behandelmogelijkheden is meestal niet goed aangetoond. De behandelrichtlijn sluit op dit punt aan op de Britse richtlijn Raynaud's phenomenon. [3](#)

Referenties

1. NIVEL. Incidentie- en prevalentiecijfers van gezondheidsproblemen in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2014 (2016). [Ga naar bron: NIVEL. Incidentie- en prevalentiecijfers van gezondheidsproblemen in de Nederlandse huisartsenpraktijk in 2014 \(2016\).](#)
2. Garner R, Kumari R, Lanyon P, Doherty M, Zhang W. Prevalence, risk factors and associations of primary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open* 2015;5:e006389.
3. Prodigy. Raynaud's phenomenon (2014). [Ga naar bron: Prodigy. Raynaud's phenomenon \(2014\).](#)
4. Stehouwer CDA, Koopmans RP. Leerboek interne geneeskunde. Houten: Bohn Stafleu van Loghum, 2017.
5. Khouri C, Blaise S, Carpentier P, Villier C, Cracowski JL, Roustit M. Drug-induced Raynaud's phenomenon: beyond beta-adrenoceptor blockers. *Br J Clin Pharmacol* 2016a;82:6-16.
6. Khouri C, Jouve T, Blaise S, Carpentier P, Cracowski JL, Roustit M. Peripheral vasoconstriction induced by beta-adrenoceptor blockers: a systematic review and a network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016b;82:549-60.
7. Lareb. Dexamphetamine and Raynaud's phenomenon (2017). [Ga naar bron: Lareb. Dexamphetamine and Raynaud's phenomenon \(2017\).](#)
8. NVAB. Handelen van de bedrijfsarts bij werknemers met klachten aan arm, nek of schouder (KANS) (2014). [Ga naar bron: NVAB. Handelen van de bedrijfsarts bij werknemers met klachten aan arm, nek of schouder \(KANS\) \(2014\).](#)
9. Nilsson T, Wahlstrom J, Burstrom L. Hand-arm vibration and the risk of vascular and neurological diseases-a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0180795.
10. Suter LG, Murabito JM, Felson DT, Fraenkel L. The incidence and natural history of Raynaud's phenomenon in the community. *Arthritis Rheum* 2005;52:1259-63.
11. Carpentier PH, Satger B, Poensin D, Maricq HR. Incidence and natural history of Raynaud phenomenon: a long-term follow-up (14 years) of a random sample from the general population. *J Vasc Surg* 2006;44:1023-8.
12. Hirschl M, Hirschl K, Lenz M, Katzenschlager R, Hutter HP, Kundi M. Transition from primary Raynaud's phenomenon to secondary Raynaud's phenomenon identified by diagnosis of an associated disease: results of ten years of prospective surveillance. *Arthritis Rheum* 2006;54:1974-81.
13. Spencer-Green G. Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases. *Arch Intern Med* 1998;158:595-600.
14. Herrick A, Muir L. Raynaud's phenomenon (secondary). *BMJ Clin Evid* 2014:1125.
15. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:17-40.
16. Kuo CF, Grainge MJ, Valdes AM, See LC, Luo SF, Yu KH, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus and coaggregation of autoimmune diseases in affected families. *JAMA Intern Med* 2015;175:1518-26.
17. Hooijkaas H, Mohrmann K, Smeets LC, Souverijn JHM, Tax GHM. Handboek medische laboratoriumdiagnostiek. Houten: Prelum Uitgevers, 2013.
18. Ennis H, Hughes M, Anderson ME, Wilkinson J, Herrick AL. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2:CD002069.
19. KNMP Geneesmiddel Informatie Centrum. Informatorium medicamentorum 2017. Den Haag: KNMP, 2017.
20. Stewart M, Morling JR. Oral vasodilators for primary Raynaud's phenomenon. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD006687.